

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬**血液検査値に影響を与える医薬品とその副作用**

今 西 正 樹

徳島大学病院薬剤部

(平成30年3月16日受付) (平成30年3月28日受理)

はじめに

けがや病気で病院に入院したり外来を受診したりしなくても、定期健康診断などで血液検査を受ける機会は多い。血液検査の結果によって、糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、肝炎、がん、慢性腎臓病など、生活習慣病やそれらの危険因子が自身に潜んでいるのか否かが明らかとなる場合がある。血液検査には、血液一般検査、生化学検査、凝固・線溶検査、免疫・血清学検査などが含まれるが、これらの検査値に対して病気や体調以外に現在服用している医薬品が影響を及ぼすことがある。医薬品の副作用には血液検査値に現れるものと現れないものとが存在するが、前者については検査値を把握しておくことによって副作用発症予防や対策をとることができ、安全に効率よく薬物療法を進められる場合がある。

近年、がん患者数は増加しており、がん薬物療法を受ける患者も多い。厚生労働省から発表される「平成28年(2016)人口動態統計(確定数)」によると、日本人の死亡原因の第1位は悪性新生物(がん)である。また国立がん研究センターによると、がん罹患数は男女とも1985年以降増加し続けている。抗悪性腫瘍薬によるがん薬物療法は、レジメン単位によって進められる。レジメンとは、投与する薬剤の種類や投与量、投与時間、投与方法、投与順、投与日などを時系列で示した処方計画書のことである¹⁾。時には2～3種類以上の抗悪性腫瘍薬を用いるレジメンによって治療が実施されることもある。抗悪性腫瘍薬には副作用が多数存在し、例えば、白血球減少により感染症になりやすくなり、赤血球減少により貧血が起こり、血小板減少により易出血傾向となる。さらに、がん薬物療法のレジメンには抗悪性腫瘍薬だけではなく、制吐薬や抗アレルギー薬などの支持療法薬も含まれることがある。例えば、ステロイドは血糖上昇作用があり、糖尿病患者においてはステロイドの減量や、イ

ンスリンによる血糖管理が行われることがある。したがって、レジメンによるがん薬物療法中は血球数や血糖値をはじめとする検査値を把握しておくことで、副作用発症予防や対策をすることができ、安全に効率よく治療を進めることができる。

本稿の前半では、血液検査値に影響を及ぼす医薬品について紹介し、後半ではハイリスク薬に分類される抗悪性腫瘍薬による副作用、血液検査値変動を紹介し、副作用予防や対策について解説する。

血液検査値に影響を及ぼす医薬品

主な各血液検査項目について、検査値が示す意義や検査値に影響を及ぼす医薬品について概説する²⁾。

① 白血球(WBC)

白血球は体内に侵入した病原体や異物を除去する役割を有し、生体内の免疫反応を担っている。骨髄中の造血幹細胞が分化することによって白血球が形成され、好中球、好酸球、好塩基球、単球、リンパ球に分類される。この分化過程に障害が起こると白血球数が変動する。顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤は、骨髄系幹細胞から顆粒球・単球系前駆細胞への分化を促進させ白血球数を増加させる。抗悪性腫瘍薬は骨髄系、末梢系細胞への傷害を引き起こし、白血球数を減少させる。他にも、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗血小板薬、抗甲状腺薬、抗精神病薬などは白血球数を低下させることがある。白血球数が低下すると感染症になりやすくなる。

② ヘモグロビン(HGB)

赤血球に含まれるヘモグロ빈はヘムという色素とグロビンというタンパクで構成され、酸素を受け取り全身に運搬、放出する。ヘモグロビン値が低下した状態が貧

血である。鉄の欠乏やビタミンB₁₂の吸収量低下も赤血球産生低下を介して貧血を招くため、各薬剤によるこれらの補充は赤血球産生を回復させ貧血を改善させる。抗悪性腫瘍薬は赤芽球系前駆細胞に傷害を与えてヘモグロビン値を低下させる。ペニシリンやテトラサイクリンなどの抗菌薬、オメプラゾール、リファンピシン、メチルドパなどは溶血を引き起こすことでヘモグロビン値を低下させる。

③ 血小板 (PLT)

血小板は骨髄中に存在する巨核球の細胞質から産生され、トロンボポエチンによりその産生が促進される。血小板は一次止血の中心的役割を担っており、血小板の粘着・放出・凝集により止血が進む。血小板が減少すると出血傾向を示す。スルファメトキサゾールやペニシリンなどの抗菌薬は、薬剤依存性抗体を産生し血小板破壊を亢進させるため血小板減少を引き起こすことがある。インターフェロンやインフリキシマブは血小板産生を傷害し、血小板減少を引き起こす。

④ クレアチニン (CRE)

クレアチニンは、筋肉のエネルギー源のひとつであるクレアチンの代謝物である。クレアチニンは腎臓の糸球体で濾過され、尿細管ではほとんど再吸収されず尿中に排泄される。血清クレアチニン値は腎機能の指標として用いられ、高値を示す場合は腎機能が低下していることが考えられる。血清クレアチニン値が低値を示す場合は、筋肉に関わる異常が示唆される。クレアチニン産生量は筋肉量と比例するため、検査値を評価するにあたっては体格なども考慮に含める必要がある。血清クレアチニン値を上昇させる薬剤として、解熱鎮痛薬 (NSAIDs)、ACE 阻害剤、アミノグリコシド系やニューキノロン系などの抗菌薬、アムホテリシン B、ヨード造影剤、プラチナ系の抗悪性腫瘍薬などが知られる。特に、アミノグリコシド系やニューキノロン系などの抗菌薬、アムホテリシン B、ヨード造影剤、プラチナ系の抗悪性腫瘍薬は急性尿細管壊死を引き起こす可能性がある。

⑤ C 反応性タンパク (CRP)

C 反応性タンパクは、炎症時にマクロファージが産生するインターロイキン 6 などの炎症性サイトカインによって肝細胞で合成される急性期反応性タンパクである。免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬などで上昇する可能性がある。

⑥ トランスアミナーゼ (ALT, AST)

トランスアミナーゼ (ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) は、アミノ基を転移させて体内に必要なアミノ酸を生成する酵素である。肝細胞中に多く存在し、肝細胞傷害により血中へ逸脱すると酵素活性が上昇することから肝機能の指標として用いられる。ALT は主に肝臓に存在し、AST は肝臓だけでなく心筋や骨格筋、赤血球にも存在する。抗悪性腫瘍薬、バルプロ酸ナトリウムなどの抗てんかん薬は薬剤性肝障害を引き起こすことがあり、メトトレキサートは代謝物に肝毒性があることが知られている。

⑦ アルブミン

アルブミンは肝細胞内で合成され血中へと分泌されるが、栄養不足や肝臓における合成能低下などにより血中濃度が低下する。また、慢性腎炎などにより腎糸球体濾過能が低下し、タンパクが尿中へ漏れ出すと血中濃度は低下する。アルブミンは浸透圧の維持に寄与するため不足すると浮腫をきたす場合がある。

⑧ 総ビリルビン (T-BIL)

ビリルビンは、赤血球中のヘモグロビンに含まれるヘムが分解される際に生じる分解産物である。老化赤血球のヘモグロビンから間接ビリルビンが生じ、肝臓においてグルクロン酸抱合を受けると直接ビリルビンとなり胆汁中に排泄される。総ビリルビンは間接ビリルビンと直接ビリルビンの合計である。黄疸などの病態で上昇する。エストロゲン薬、リファンピシン、経口避妊薬などでビリルビン値が上昇する場合がある。

⑨ プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR)

プロトロンビン時間国際標準比は、プロトロンビンが血液凝固に至るまでの時間 (プロトロンビン時間) を国際標準比に換算したものである。値が高くなるほど血液が凝固しにくいことを意味する。ワルファリン服用患者の抗凝固能コントロールの指標に用いられる。抗菌薬は腸内細菌を死滅させビタミン K 産生を抑制させることで、血液凝固カスケードを抑制しプロトロンビン時間国際標準比を上昇させることがある。

⑩ カリウム (K)

カリウムは、血液の浸透圧や pH の恒常性を保つ役割

を担っている。また、細胞内外のカリウム濃度差により細胞膜電位が規定され、筋収縮や神経伝達に寄与している。 β 遮断薬、NSAIDs、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ヘパリンなどはアルドステロン分泌を抑制することで高カリウム血症を引き起こし、カリウム保持性利尿薬であるスピロノラクトンも高カリウム血症を引き起こす。グリチルリチン製剤やループ利尿薬は低カリウム血症を引き起こす場合がある。

⑪ 血糖値、グリコヘモグロビン（HbA1c）

血糖値は食事などによって上昇し、その後膵臓からインスリンが分泌されることによって血中のグルコースが各臓器の細胞内に取り込まれ、血糖値が低下する。また、肝臓ではグルコースはグリコーゲンとして貯蔵される。絶食などで血糖値が低下した際には、膵臓からグルカゴンが分泌され、肝臓においてグリコーゲンが分解（糖新生）されて血中にグルコースが放出されることによって血糖値が上昇する。ステロイドは糖新生を促進させて血糖値を上昇させる作用がある。インターフェロン製剤、抗精神病薬、抗アンドロゲン薬、抗HIV薬などはインスリン抵抗性を亢進させ高血糖を発現させる。エベロリ

ムスやニロチニブなどの抗悪性腫瘍薬はインスリン分泌を低下させる作用がある。

抗悪性腫瘍薬による副作用、血液検査値変動および副作用対策

抗悪性腫瘍薬は多くの副作用を有するものが多い。口内炎、脱毛、下痢、食欲不振、嘔吐などのような自覚症状として現れる副作用もあれば、白血球減少、血小板減少などのように血液検査値変動として現れる副作用も存在する。また、副作用の出現時期にも違いがある。主な抗悪性腫瘍薬の種類と血液検査値に現れる副作用を表1に示す。多くの抗悪性腫瘍薬が、白血球減少、血小板減少、貧血の骨髄抑制の副作用を有している。白血球減少が出現すると感染症にかかるリスクが高まるために、手洗い・うがいの励行やマスク着用をするべきである。プラチナ系抗悪性腫瘍薬などの腎障害を有する薬剤の場合は、水分を多めに摂取するよう薬剤師は指導する。プラチナ系抗悪性腫瘍薬の場合、レジメンには1000 mL以上の輸液が含まれることが多く、また投与後には利尿薬が含まれる場合もある。体内に水分を多めに取り入れ尿と

表1. 主な抗悪性腫瘍薬の種類と血液検査値に現れる副作用

フッ化ピリミジン系代謝拮抗薬 ピリミジン代謝拮抗薬 葉酸代謝拮抗薬 プリン代謝拮抗薬 アルキル化薬（テモゾロミド除く） トポイソメラーゼ阻害薬	白血球減少 貧血 肝障害 感染症 腎障害	WBC ↓ HGB ↓ AST, ALT ↑ T-BIL ↑ CRP ↑ CRE ↑
（分子標的薬） エベロリムス ボリノスタット	白血球減少 貧血 肝障害 感染症 腎障害 高血糖	WBC ↓ HGB ↓ AST, ALT ↑ T-BIL ↑ CRP ↑ CRE ↑ 血糖値, HbA1c ↑
（抗エストロゲン薬） タモキシフェン	白血球減少 貧血 血小板減少 肝障害	WBC ↓ HGB ↓ PLT ↓ AST, ALT ↑ T-BIL ↑
インターフェロン	白血球減少 貧血 肝障害 腎障害 高血糖 間質性肺炎	WBC ↓ HGB ↓ AST, ALT ↑ T-BIL ↑ CRE ↑ 血糖値, HbA1c ↑ KL-6 ↑

しての排泄を促進させることで、プラチナ系抗悪性腫瘍薬が腎臓内に貯留することを防ぐのである。間質性肺炎の副作用を有する薬剤の場合は、咳の出現など風邪に似た症状であっても出現した場合は医療者に連絡するよう薬剤師として指導する。

以上のように、抗悪性腫瘍薬の投与によって出現する副作用および血液検査値を把握しておくことで、副作用発症予防や対策をすることができ、安全に効率よく治療を進めることができる。

おわりに

血液検査値に影響を与える医薬品と医薬品の副作用について概説した。特に後半では、抗悪性腫瘍薬による副作用、血液検査値変動を紹介し、副作用予防や対策につ

いても解説した。医薬品によって出現する副作用には、自覚症状として現れる副作用と血液検査値変動として現れる副作用が存在するが、あらかじめそれらを把握しておくことで予防や対策をとることができる。病院薬剤師は抗悪性腫瘍薬をはじめとする薬物療法において、それらの情報提供や指導を患者に対して行い、安全で効率よく円滑に治療を進めることの一躍を担っている。

文 献

- 1) 遠藤一司, 加藤裕芳, 松井礼子 編集 がん化学療法レジメンハンドブック改訂第4版
- 2) 荒木博陽, 石澤啓介 編集 「あ, 検査値が変わった」そのとき, 薬のリスクは? 「調剤と情報」2017年6月臨時増刊号

Medicinal drugs affecting on clinical laboratory blood test results and adverse effects of them

Masaki Imanishi

Department of Pharmacy, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We often have a blood test in a hospital or a physical checkup. The results of blood test tell us that we potentially have the lifestyle-related diseases or the risk factors, such as diabetes mellitus, hyperlipidemia, hyperuricemia, hepatitis, cancer, and chronic kidney disease. However, not only those diseases but also the medicinal drugs administration affect on the results on the clinical laboratory blood test. In this review, we introduce several medicinal drugs affecting on clinical laboratory blood test results as their adverse effects. Recently, the number of patients with cancer is getting increase and the many patients receive the treatment with anticancer drugs. Anticancer drugs usually have many adverse effects. Some of them can be found by the results of blood test, and several adverse effects can appear as the subjective symptom. We also introduce the way to prevent or alleviate some of them. By understanding the adverse effects before the anticancer drug administration, we can prepare the alleviation of the adverse effects and anticancer therapy will go on smoothly.

Key words : clinical laboratory blood test, adverse effects of medicinal drugs, prevention from the adverse effects